

UNIVERSIDADE FEDERAL DE SÃO CARLOS
CENTRO DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS E DA SAÚDE
BACHARELADO EM BIOTECNOLOGIA

VICTOR HUGO GUIMARÃES

**EFEITO DO AW-HRL-C COMO ESTRATÉGIA TERAPÊUTICA
ANTIPARASITÁRIA E IMUNOMODULADORA NA ESQUISTOSSOMOSE
MANSÔNICA EXPERIMENTAL**

SÃO CARLOS - SP

2026

Victor Hugo Guimarães

EFEITO DO AW-HRL-C COMO ESTRATÉGIA TERAPÊUTICA ANTIPARASITÁRIA E
IMUNOMODULADORA NA ESQUISTOSSOMOSE MANSÔNICA EXPERIMENTAL

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao
curso de Bacharelado em Biotecnologia da
Universidade Federal de São Carlos (UFSCar)
como requisito para obtenção do título de
Bacharel em Biotecnologia.

Área de Concentração: Helminologia

Orientadora: Prof.^a Dr.^a Fernanda de Freitas Anibal
Coorientadora: Dr.^a Fernanda Oliveira Duarte

SÃO CARLOS - SP
2026

RESUMO

A esquistossomose mansônica permanece um relevante problema de saúde pública no Brasil, onde cerca de 1,5 milhão de pessoas vivem em áreas endêmicas. Embora o praziquantel (PZQ) seja o tratamento de referência e apresente eficácia e segurança, a dependência de um único anti-helmíntico e os relatos de perda de suscetibilidade em alguns contextos descritos na literatura, reforçam a necessidade de alternativas terapêuticas. Neste estudo, avaliou-se o tungstato de prata ancorado com curcumina (AW-HRL-C) em modelo murino de esquistossomose mansônica experimental, por meio de análises parasitológicas e imunológicas. Foram examinadas a carga parasitária, o perfil leucocitário sistêmico e local, as citocinas plasmáticas por CBA e as citocinas do lavado da cavidade peritoneal por ELISA. Observou-se tendência de redução da deposição de ovos e redução da recuperação de vermes nos animais tratados com AW-HRL-C em relação ao controle infectado e não tratado, além de alterações no perfil leucocitário, mais evidentes no ambiente peritoneal. No plasma, apenas IL-10 apresentou detecção consistente, com redução nos grupos tratados. No lavado da cavidade peritoneal, os grupos tratados exibiram perfil de IL-4 entre controle infectado e não tratado e controle não infectado, sem diferenças significativas para TNF- α , IL-6, IFN- γ e IL-10. Em conjunto, os achados sugerem que o AW-HRL-C apresenta potencial antiparasitário e imunomodulador na esquistossomose mansônica experimental. Entretanto, são necessários estudos adicionais de dose-resposta, toxicidade *in vivo*, histopatologia e mecanismo de ação para definir sua segurança e sua eficácia em diferentes estágios do parasito.

Palavras-chave: esquistossomose; *Schistosoma mansoni*; curcumina; imunomodulação; tungstato de prata.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1 - Ciclo biológico das espécies de Schistosoma	9
Figura 2 - Ancoramento do bastão hexagonal de tungstato de prata com curcumina	14
Figura 3 - Delineamento temporal do experimento	15
Figura 4 - Efeito dos tratamentos sobre a eliminação de ovos nas fezes	20
Figura 5 - Recuperação de vermes adultos após os tratamentos	21
Figura 6 - Contagem global de leucócitos no sangue e no LCP	22
Figura 7 - Contagem diferencial de leucócitos no sangue e no LCP	23
Figura 8 - Concentração plasmática de IL-10 após os tratamentos	24
Figura 9 - Perfil de citocinas no LCP	26

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Efeito dos diferentes protocolos terapêuticos sobre a carga parasitária	22
--	----

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	7
1.1 Esquistossomose	7
1.2 Manifestações clínicas	7
1.3 Ciclo parasitário	8
1.4 Resposta imune durante a infecção	9
1.4.1 Resposta imune na fase aguda	9
1.4.2 Transição para fase crônica	10
1.4.3 Microambiente peritoneal na esquistossomose	10
1.5 Tratamento da esquistossomose	11
1.5.1 Praziquantel: mecanismo e limitações	11
1.6 Novas abordagens terapêuticas	12
1.6.1 Semicondutores à base de prata	12
1.6.2 Material cerâmico α -Ag ₂ WO ₄	12
1.6.3 Toxicidade do α -Ag ₂ WO ₄	12
1.6.4 Curcumina como biomolécula terapêutica	13
1.6.5 AW-HRL-C	13
2. Objetivos	14
2.1 Objetivo geral	14
2.2 Objetivos específicos	14
3 MATERIAL E MÉTODOS	15
3.1 Aspectos éticos	15
3.2 Delineamento experimental	15
3.3 Infecção	16
3.4 Protocolos de tratamento	16
3.5 Contagem de ovos	16
3.6 Eutanásia e coleta biológica	17
3.6.1 Coleta de sangue (plasma)	17
3.6.2 Lavado da cavidade peritoneal (LCP)	18
3.6.3 Perfusão do sistema porta-hepático	18
3.7 Avaliação parasitológica	18
3.8 Análises hematológicas e em lavado da cavidade peritoneal (LCP)	18
3.8.1 Contagem global de leucócitos	18
3.8.2 Contagem diferencial	18
3.9 Análises imunológicas	19
3.9.1 CBA plasmático	19
3.9.2 ELISA do LCP	19
3.10 Análise estatística	20
4 RESULTADOS	20

4.1 Carga parasitária	20
4.1.1 Contagem de ovos	20
4.1.2 Contagem de vermes	21
4.2 Perfil leucocitário	22
4.2.1 Contagem global	22
4.2.2 Contagem diferencial	23
4.3 Perfil de citocinas plasmáticas (CBA)	24
4.4 Perfil imunológico do microambiente peritoneal (ELISA)	24
5 DISCUSSÃO	25
5.1 Efeito antiparasitário do AW-HRL-C	25
5.2 Modulação sistêmica da resposta imune	26
5.3 Modulação do microambiente peritoneal	27
5.4 Relação parasito-tratamento-imunomodulação	27
5.5 Potencial biotecnológico do AW-HRL-C	28
6 CONCLUSÃO	28
REFERÊNCIAS	30

1 INTRODUÇÃO

1.1 Esquistossomose

A esquistossomose é uma doença parasitária endêmica e permanece como uma doença parasitária negligenciada de elevada relevância sanitária, social e econômica, especialmente em regiões tropicais e subtropicais marcadas por pobreza, saneamento insuficiente e exposição frequente à água doce contaminada. De acordo com a Organização Mundial da Saúde, a transmissão da doença já foi reportada em 79 países, com necessidade de quimioterapia preventiva em 50 países endêmicos. Em 2024, pelo menos 253,7 milhões de pessoas necessitaram de tratamento preventivo. Trata-se de uma das parasitoses mais disseminadas no mundo e ocupa o segundo lugar, depois da malária, em termos de importância e impacto socioeconômico (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2024; WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2026).

No contexto brasileiro, a doença foi introduzida no país no século XVI, no período do Brasil colonial e do tráfico de escravizados. Desde então, consolidou-se em extensas áreas endêmicas que se expandiram pelo território nacional. As diretrizes técnicas do Ministério da Saúde de 2024 mostram que sua distribuição permanece mais intensa em uma faixa da costa do Nordeste, que se interioriza e alcança áreas do Sudeste, especialmente seguindo importantes bacias hidrográficas brasileiras. Para além, modificações ambientais, obras hídricas, migração, turismo rural e ecoturismo, e a persistência de desigualdades no acesso ao saneamento básico, favorecem a manutenção e a expansão da transmissão desta parasitose. Assim, a esquistossomose deve ser compreendida não apenas como uma infecção parasitária, mas também como expressão de vulnerabilidades socioambientais persistentes, o que a caracteriza como uma Doença Socialmente Determinada (DSD) (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2026).

1.2 Manifestações clínicas

A esquistossomose pode variar desde quadros assintomáticos até formas graves e potencialmente fatais, variando de infecções agudas a crônicas, sendo que alguns dos sintomas comuns incluem diarreia crônica, cólicas abdominais e dor abdominal, especialmente na região do quadrante superior direito, onde o fígado está localizado (França et al., 2020; Buonfrate et al., 2025).

Essa doença afeta principalmente o fígado, baço e o intestino, podendo ocasionar hepatomegalia, inflamação hepática crônica, fibrose hepática, hipertensão portal, icterícia, ascite, sangramento gastrointestinal e esplenomegalia. Em alguns casos menos comuns, também pode ocorrer colite, síndrome do intestino irritável e comprometimento da absorção de nutrientes, resultando em desnutrição (SECRETARIA DE VIGILÂNCIA EM SAÚDE, 2022).

1.3 Ciclo parasitário

A esquistossomose tem predominância em locais sem saneamento básico adequado, onde as pessoas entram em contato, pela pele e mucosas, com água contaminada contendo formas infectantes do parasita *Schistosoma mansoni* (SECRETARIA DE VIGILÂNCIA EM SAÚDE, 2022; MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2024).

A transmissão depende diretamente da presença de indivíduos infectados que excretam ovos do parasita nas fezes e da presença de caramujos aquáticos do gênero *Biomphalaria*, que atuam como hospedeiros intermediários liberando cercárias, larvas infectantes para o hospedeiro vertebrado nas águas utilizadas pela população (Figura 1). Uma vez no hospedeiro definitivo, os vermes adultos alojam-se no sistema porta-hepático e parte dos ovos produzidos fica retida nos tecidos, principalmente fígado e intestino, desencadeando reação inflamatória granulomatosa e processo progressivo de fibrose, enquanto o restante é eliminado nas fezes. Por isso, os sinais e sintomas da esquistossomose decorrem, em grande maioria, da resposta do hospedeiro aos ovos retidos, e não apenas da presença dos vermes adultos (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2024).

Esquistossomose

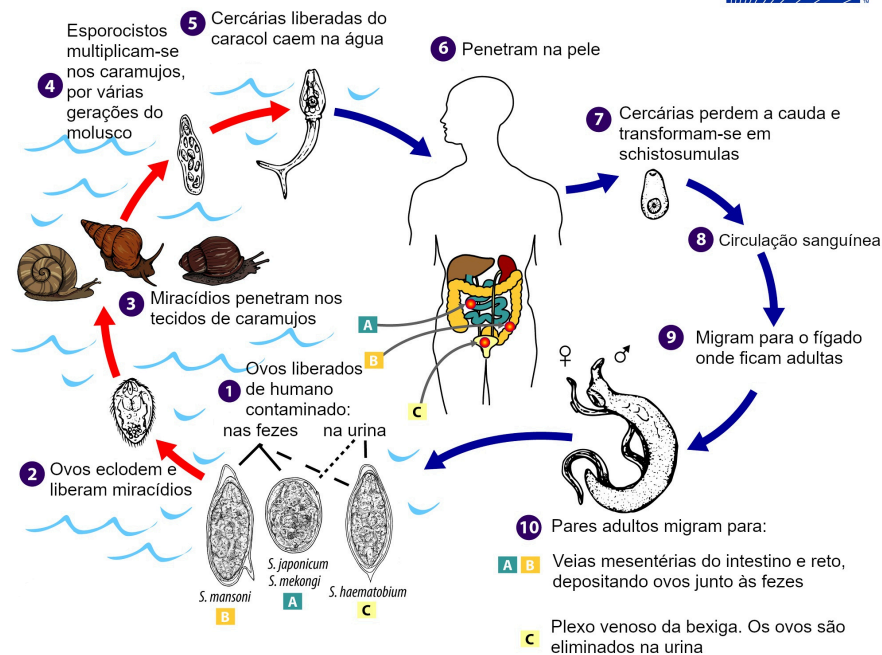


Figura 1 - Ciclo biológico das espécies de *Schistosoma*

Fonte: Adaptado de Centers for Disease Control and Prevention (CDC, 2024) (traduzido por InfoEscola)

Legenda: Representação do ciclo biológico de espécies do gênero *Schistosoma*. Os ovos eliminados nas fezes (*S. mansoni*, *S. japonicum* e *S. mekongi*) ou na urina (*S. haematobium*) eclodem em ambiente aquático, liberando miracídeos que infectam caramujos, seus hospedeiros intermediários. No interior destes moluscos ocorre o desenvolvimento de esporocistos, culminando na liberação de cercárias na água. As cercárias penetram ativamente na pele humana, perdem suas caudas e transformam-se em esquistossômulos, que migram pela circulação até o fígado, onde completam seu desenvolvimento em vermes adultos. Após o acasalamento, os parasitos migram para as vênulas mesentéricas do intestino ou para o plexo venoso da bexiga, dependendo da espécie, reiniciando o ciclo pela eliminação dos ovos no ambiente. Os símbolos indicam os estágios infectantes e diagnóstico da doença.

O controle efetivo desta DSD requer ações preventivas abrangentes, incluindo diagnóstico precoce, controle dos hospedeiros intermediários, educação em saúde, melhorias no saneamento e tratamento oportuno, rápido e eficaz (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2024).

1.4 Resposta imune durante a infecção

1.4.1 Resposta imune na fase aguda

Logo após a penetração da cercária de *S. mansoni* é desencadeada a resposta inflamatória pelo recrutamento de leucócitos. Nesta fase inicial da infecção, o parasito

desencadeia intensa resposta inflamatória sistêmica, podendo contribuir para manifestações clínicas severas, como embolia pulmonar, que pode culminar na morte do hospedeiro. Durante a maturação e migração das formas de vida do parasito, observa-se infiltração inflamatória local de neutrófilos, eosinófilos, macrófagos e linfócitos, contribuindo para o estabelecimento do quadro inflamatório inicial (Houlder et al., 2021; MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2024).

No sangue periférico, as alterações são frequentemente observadas durante a fase aguda, incluindo leucopenia discreta acompanhada de eosinofilia acentuada, considerada uma das principais características laboratoriais das infecções por helmintos. O aumento dos eosinófilos está ligado à ativação de mecanismos efetores voltados ao combate do parasito, enquanto neutrófilos e monócitos participam da resposta inflamatória inicial e da remoção de debris celulares, reflexos do dano tecidual provocado pela migração parasitária (Bisetegn et al., 2022).

1.4.2 Transição para fase crônica

Com o início da oviposição e retenção de ovos nos tecidos, entre a sexta e sétima semana de infecção, a resposta imune sofre modulação, passando de um perfil inflamatório inicial para uma resposta predominantemente do tipo Th2 (Dunne; Cooke, 2005). Com a progressão da infecção, estabelece-se inflamação crônica hepática e intestinal, e essa transição inflamatória contribui para a mitigação do dano tecidual, além de favorecer a formação de granulomas ao redor dos ovos presentes nos tecidos, a fibrose hepática, alterações vasculares e prejuízo funcional, fenômenos centrais na patogênese da esquistossomose mansônica (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2024).

1.4.3 Microambiente peritoneal na esquistossomose

Em vista do exposto, a resposta inflamatória decorrente da infecção interfere no equilíbrio imunológico sistêmico e local, sendo o ambiente peritoneal um importante microambiente para avaliação da modulação inflamatória associada à progressão da patologia.

As alterações neste microambiente são caracterizadas pelo maior recrutamento e ativação de leucócitos. Estudos experimentais demonstraram um aumento significativo da migração celular para a cavidade peritoneal, com expansão de populações leucocitárias, principalmente, de macrófagos, indicando que esse compartimento pode refletir a intensidade da resposta inflamatória desencadeada pela infecção (Oliveira et al., 2011).

Células mononucleares peritoneais apresentam especial relevância nesse contexto, uma vez que sua quantidade aumenta progressivamente ao longo da infecção (Godoy et al., 1989). Essas células participam tanto da manutenção da inflamação quanto de processos de reparo tecidual e remodelamento associados à doença crônica. Por isso, a avaliação do microambiente peritoneal, neste caso, a partir do Lavado da Cavidade Peritoneal (LCP), constitui uma importante ferramenta para investigar a modulação inflamatória induzida pela esquistossomose e os efeitos de estratégias terapêuticas sobre o perfil leucocitário local.

1.5 Tratamento da esquistossomose

1.5.1 Praziquantel: mecanismo e limitações

O controle da esquistossomose requer uma abordagem integrada. A Resolução 54.19 da Assembleia Mundial da Saúde endossou o uso da quimioterapia com Praziquantel (PZQ) associado a ações de saneamento, acesso à água segura, educação em saúde, vigilância e manejo dos hospedeiros intermediários, como estratégia principal para o controle e redução da morbidade atrelada à esquistossomose (ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE, 2002). Desse modo, embora o tratamento medicamentoso seja fundamental, ele não é suficiente isoladamente.

Atualmente, o PZQ é o único medicamento utilizado no tratamento da doença. A OMS o classifica como o único medicamento recomendado para tratar as espécies de *Schistosoma* que infectam humanos. O fármaco é considerado seguro, bem tolerado, eficaz e de baixo custo, sendo amplamente utilizado nos programas de controle da esquistossomose (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2026; MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2024).

Revisões recentes indicam que o mecanismo de ação do PZQ envolve, ao menos em parte, a ativação do canal iônico TRPM_PZQ, com consequente despolarização de membrana, influxo de cálcio, contração tetânica, paralisia do verme e dano tegumentar. Ainda assim, o interesse contínuo por terapias alternativas e adjuvantes é sustentado pelas preocupações relacionadas com a menor eficácia sobre formas juvenis, a reinfecção após o tratamento frequente em áreas endêmicas, a dependência de um único fármaco e a consequente potencial perda de sensibilidade (Caldwell et al., 2023; Eastham; Doyle, 2024; Villamizar-Monsalve et al., 2024).

1.6 Novas abordagens terapêuticas

1.6.1 Semicondutores à base de prata

A ciência de materiais passou a oferecer novas possibilidades para a pesquisa em esquistossomose, com ênfase aos materiais, micro e nanopartículas, contendo prata, as quais têm despertado interesse por suas propriedades físico-químicas e amplo espectro de atividade biológica (Azam et al., 2012; Qin et al., 2014; Murray; Kagan; Bawendi, 2000).

Seus mecanismos de atuação são múltiplos e podem envolver a liberação de íons Ag^+ , que reagem com cargas negativas presentes na superfície celular, promovendo desnaturação proteica e morte celular (Vazquez-Muñoz et al. 2014), internalização do composto com dano de membrana e geração de espécies reativas de oxigênio (ERO).

Esses efeitos, entretanto, estão intimamente ligados ao tamanho e forma do composto, o que significa que sua aplicação biológica precisa ser acompanhada de avaliação rigorosa de biocompatibilidade e toxicidade (Fragelli et al., 2024; Rodrigues et al., 2024).

1.6.2 Material cerâmico $\alpha\text{-Ag}_2\text{WO}_4$

Pesquisadores vinculados ao Centro de Desenvolvimento de Materiais Funcionais (CDMF) da Universidade Federal de São Carlos (UFSCar) têm desenvolvido materiais à base de tungstato e molibdato de prata, capazes de gerar pares elétron-buraco e espécies reativas de oxigênio com alto poder oxidante. Esses materiais apresentam propriedades antimicrobianas promissoras (Cavalcante et al., 2012).

Entre estes materiais à base de prata, o tungstato de prata $\alpha\text{-Ag}_2\text{WO}_4$ vem sendo investigado na literatura diante de seu potencial antimicrobiano e às propriedades eletrônicas e oxidativas associadas à sua estrutura. Estudos demonstraram que microcristais de $\alpha\text{-Ag}_2\text{WO}_4$ apresentam atividade antimicrobiana contra *Candida albicans*, *Escherichia coli* e *Staphylococcus aureus* resistentes à metilicina. Em outro modelo, concentrações selecionadas do material mostraram efeitos promissores sobre fibroblastos gengivais humanos e matrizes tridimensionais de colágeno, sugerindo potencial biocompatível em condições específicas. (De Foggi et al., 2017; Chávez et al., 2018; Assis et al., 2019).

1.6.3 Toxicidade do $\alpha\text{-Ag}_2\text{WO}_4$

Em contraponto, estudos ecotoxicológicos com o mesmo material ($\alpha\text{-Ag}_2\text{WO}_4$) demonstraram toxicidade, relacionada à produção de espécies reativas de oxigênio e seu potencial oxidante, para a microalga *Raphidocelis subcapitata*, o que indica que sua elevada

bioatividade não pode ser generalizadamente interpretada como segurança biológica (Abreu et al., 2022).

Evidências recentes ainda sugerem que a toxicidade do tungstato de prata não está relacionada apenas à sua composição química, assim como percebido para as atividades, mas também às características morfológicas do material. Estas são capazes de influenciar diferentes vias de morte celular e respostas associadas ao estresse oxidativo em células de mamíferos, reforçando a necessidade de avaliações criteriosas de biocompatibilidade para aplicações terapêuticas (Fragelli et al., 2024).

1.6.4 Curcumina como biomolécula terapêutica

A curcumina, principal bioativo da *Curcuma longa*, apresenta atividades antioxidante, anti-inflamatória e anti-infecciosa. Estudos experimentais em *Schistosoma mansoni* já mostraram atividade esquistossomicida *in vitro*, com alterações tegumentares, modulação transcricional e indução de estresse oxidativo seguido de eventos apoptóticos em parasitos adultos (Mokbel et al., 2020; Rehman et al., 2022).

Além disso, atua na regulação de fatores de transcrição, citocinas, moléculas de adesão e enzimas associadas à inflamação, contribuindo para eliminação de radicais livres e redução do estresse oxidativo (Ebrahimi et al., 2022; Liu et al., 2023; Mamta Kumawat et al., 2022).

Mesmo diante do reconhecimento em literatura sobre a baixa solubilidade e a biodisponibilidade limitada (Nelson Et Al., 2017; Jeliński; Przybyłek; Cysewski, 2019) que restringem o uso clínico da curcumina livre, esses dados tornaram a exploração de estratégias combinatórias que unam a bioatividade de materiais contendo prata ao potencial modulador da curcumina.

1.6.5 AW-HRL-C

A combinação entre o potencial oxidante dos materiais à base de prata, neste caso o $\alpha\text{-Ag}_2\text{WO}_4$ na conformação de microbastão hexagonal, e a capacidade antioxidante da curcumina busca proporcionar maior eficiência terapêutica e atenuação da citotoxicidade.

Nesse contexto, propõe-se avaliar o efeito do semicondutor $\alpha\text{-Ag}_2\text{WO}_4$ ancorado com curcumina (AW-HRL-C) (Figura 2), que foi gentilmente cedido pelo grupo de pesquisa de CDMF, coordenado pelo Dr. Elson Longo, como alternativa terapêutica frente às limitações do tratamento convencional da esquistossomose.

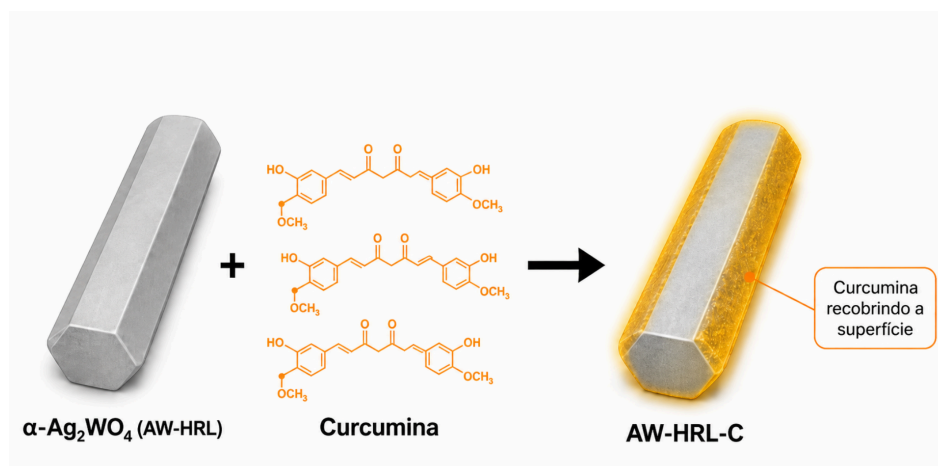


Figura 2 - Ancoramento do bastão hexagonal de tungstato de prata com curcumina

Fonte: Elaboração própria, gerada por Inteligência Artificial via Canva, [2026]

Legenda: Representação esquemática da síntese do AW-HRL-C, obtido pela ancoragem da curcumina na superfície do $\alpha\text{-Ag}_2\text{WO}_4$ (AW-HRL), formando um material híbrido para avaliação biológica.

2. Objetivos

2.1 Objetivo geral

Avaliar o efeito terapêutico do semiconductor tungstato de prata ancorado com curcumina como estratégia terapêutica antiparasitária e imunomoduladora em modelo murino experimental de esquistossomose mansônica.

2.2 Objetivos específicos

- Avaliar a eficácia antiparasitária do AW-HRL-C por meio da quantificação de ovos nas fezes e da recuperação de vermes adultos de *Schistosoma mansoni* em modelo murino;
- Investigar o efeito do tratamento sobre a resposta inflamatória sistêmica e local, por meio da contagem global e diferencial de leucócitos no plasma e no LCP dos camundongos;
- Determinar o efeito imunomodulador do AW-HRL-C por meio da quantificação de mediadores imunológicos associados à infecção por *S. mansoni*.

3 MATERIAL E MÉTODOS

3.1 Aspectos éticos

O projeto foi conduzido em acordo com os parâmetros éticos estabelecidos pela Comissão de Ética em Uso Animal (CEUA) da Universidade Federal de São Carlos (UFSCar), a qual aprovou em 27 de outubro de 2023 o uso dos animais deste estudo sob protocolo do CEUA nº 1667161023.

3.2 Delineamento experimental

O experimento foi conduzido contando com 40 camundongos Balb/c fêmeas divididos em 4 grupos: controle negativo (CN) (n=10), não infectado com *S. mansoni* e nem tratado; controle positivo (CP) (n=10), infectado e não tratado; PZQ (n=10), infectado e tratado com praziquantel e AW-HRL-C (n=10), infectado e tratado com tungstato de prata ancorado com curcumina (Figura 3).

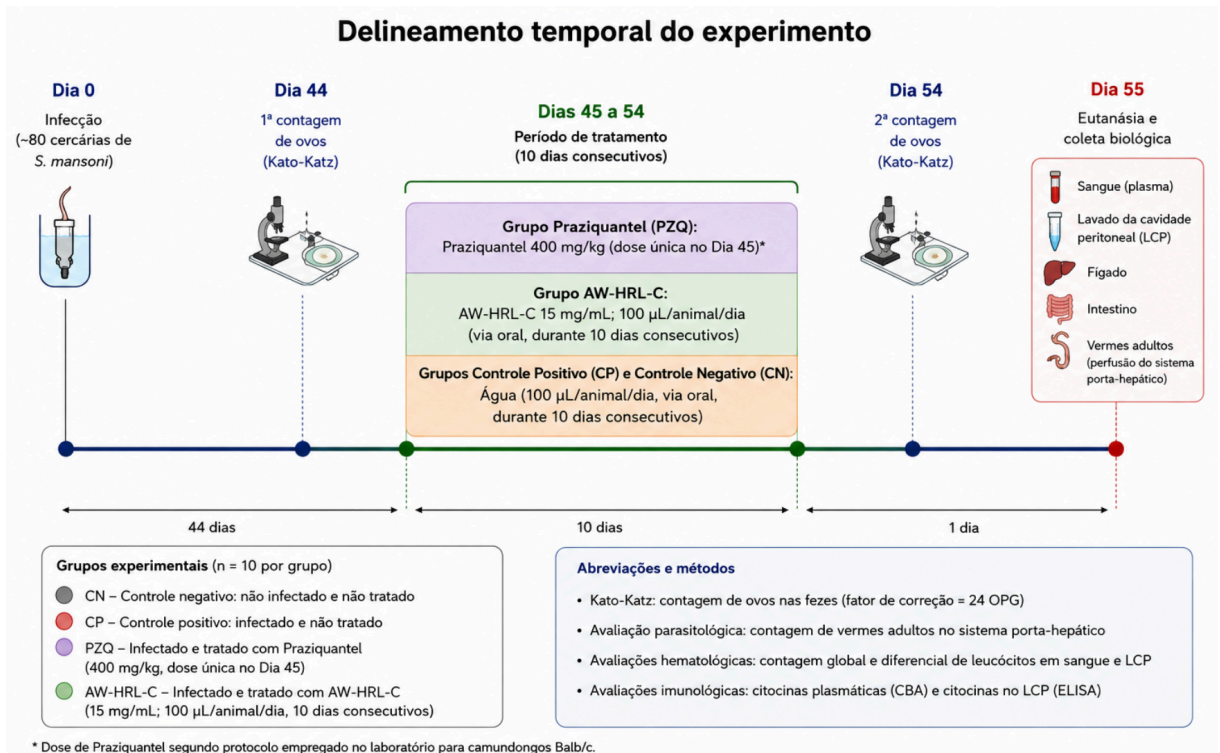


Figura 3 - Delineamento temporal do experimento

Fonte: Elaboração própria

Legenda: Os animais foram infectados no Dia 0 com 80 cercárias de *S. mansoni* por imersão caudal. A primeira avaliação parasitológica por Kato-Katz foi realizada no Dia 44 para confirmação da infecção. Entre os Dias 45 e 54, os animais receberam tratamento por gavagem: PZQ (400 mg/kg, dose única no Dia 45), AW-HRL-C (15 mg/mL; 100 µL/animal/dia durante 10 dias consecutivos) ou água (100 µL/animal/dia nos grupos CN e CP). No

Dia 54 foi realizada uma segunda avaliação pelo método de Kato-Katz. No Dia 55 procedeu-se à coleta biológica, incluindo plasma, lavado da cavidade peritoneal (LCP), fígado, intestino e vermes adultos recuperados por perfusão do sistema porta-hepático.

3.3 Infecção

Com exceção do CN, cada animal dos grupos CP, PZQ e AW-HRL-C foi infectado com 80 cercárias de *Schistosoma mansoni* no primeiro dia do experimento. As cercárias (larvas infecciosas) utilizadas pertenciam à cepa Belo Horizonte, mantidas no Departamento de Biologia Animal do Instituto de Biologia (IB) da Universidade Estadual de Campinas - UNICAMP, Campinas - SP. O procedimento ocorreu no próprio IB - UNICAMP, sob supervisão da Dr.^a Silmara Alegretti, e foi realizado por imersão caudal, mimetizando a infecção natural promovida pelo *S. mansoni*.

3.4 Protocolos de tratamento

Os animais foram mantidos com livre acesso à água e ração para roedores. Durante o período da intervenção, todos os animais receberam, por gavagem, a concentração determinada do tratamento ou de água e não foram observadas alterações aparentes no comportamento, peso e/ou alimentação dos camundongos.

De fato, ao longo do experimento, foram verificados na pesagem dos animais as médias de 23,3g, 22,6g, 23,7g e 22,5g para os grupos CN, CP, PZQ e AW-HRL-C, respectivamente. A alteração no valor médio não reflete nenhum impacto dos tratamentos, visto que o peso foi acompanhado semanalmente.

A gavagem foi realizada com cânula rígida compatível (comprimento e calibre) com o tamanho dos camundongos. O grupo PZQ foi tratado com praziquantel diluído em Cremofor 2% em administração única com dosagem de 400 mg/kg. O grupo AW-HRL-C foi tratado com tungstato associado a curcumina de modo consecutivo durante os 10 últimos dias do período experimental, com doses diárias de 15 µg/mL. Os grupos CP e CN não receberam tratamento, no entanto foi realizada a gavagem com água nos 10 últimos dias do experimento.

3.5 Contagem de ovos

A contagem de ovos foi feita utilizando o método Kato-Katz. Resumidamente, essa técnica consiste em recolher e colocar as amostras de fezes sobre uma lâmina com uma placa perfurada em sua superfície, padronizando as amostras em formato cilíndrico no centro da lâmina. Retira-se, então, a placa da lâmina, a qual se cobre com uma lamínula de papel

celofane impregnada de verde malaquita. Dessa forma, as lâminas apresentam a conservação das fezes e os ovos do *S. mansoni* visíveis em microscopia. As lâminas preparadas foram analisadas em curto espaço de tempo.

A primeira contagem de ovos aconteceu a partir do 44º dia do estudo. Ela teve o intuito de confirmar o sucesso da infecção dos animais, visto que a produção de ovos se dá entre 35 e 42 dias, aproximadamente (Costain; Macdonald; Smits, 2018).

O segundo teste pelo método de Kato-Katz aconteceu no 54º dia, dia que antecedeu a eutanásia, de modo que a liberação de ovos pelas fêmeas adultas já teria aumentado no grupo CP e os grupos tratados supostamente teriam alterações no número de ovos presentes nas amostras de fezes.

Para determinação de parâmetros parasitários, foram contados os números de ovos nas fezes dos animais através do teste de Kato-Katz e estes valores multiplicados por 24, fator de correção correspondente aos 41,7 mg de fezes utilizados na técnica, permitindo a estimativa do número de ovos por grama de fezes (Katz; Peixoto, 2000).

3.6 Eutanásia e coleta biológica

No 55º dia de experimento foi realizado o procedimento de eutanásia dos animais. Cada animal foi anestesiado em câmara de CO₂ e submetido à coleta de sangue, do lavado da cavidade peritoneal (LCP), do fígado, do intestino e de vermes adultos.

3.6.1 Coleta de sangue (plasma)

Com os animais anestesiados, foi realizada a coleta de sangue a partir da punção da veia braquial esquerda, utilizando EDTA (Ethylenediamine tetraacetic acid - Ácido etileno diamino tetra acético) como anticoagulante, na concentração final de aproximadamente 0,3M. Após a coleta os animais foram eutanasiados.

Amostras de sangue foram então centrifugadas entre 15 e 20 minutos, com rotação de 1500RPM, para obtenção do plasma, e armazenadas a -20°C ao abrigo de luz até o momento do uso em análises.

As amostras de sangue foram utilizadas na confecção de lâminas de esfregaço sanguíneo, para contagem diferencial de leucócitos. Essas amostras sanguíneas também foram utilizadas na confecção de lâminas para contagem global de leucócitos. O plasma, obtido por centrifugação das amostras de sangue, foi utilizado para análises do perfil inflamatório.

3.6.2 Lavado da cavidade peritoneal (LCP)

A obtenção de células da cavidade peritoneal se deu pela injeção de 3 mL de solução salina tamponada (PBS) contendo 0,5% de citrato de sódio (PBS/Citrato) no peritônio e recuperando a solução do lavado. As amostras coletadas do LCP foram utilizadas na confecção de lâminas para contagem global e diferencial de leucócitos.

3.6.3 Perfusão do sistema porta-hepático

A coleta de vermes adultos foi realizada a partir da recuperação destes no intestino dos camundongos através da perfusão, utilizando PBS citratado, do sistema porta e mesentério intestinal, realizada através do ventrículo esquerdo.

3.7 Avaliação parasitológica

Após a retirada de vermes de cada animal, foram contados os números de machos, fêmeas e pares acasalados.

O grau de proteção foi medido pela comparação entre o número de vermes recuperados em cada grupo experimental infectado e o grupo CP, de acordo com a equação de Delgado et al. (1992):

$$RCP = \frac{RGC - RGE}{RGC} \times 100$$

Nela, RCP é a redução da carga parasitária, RGC é recuperação no grupo controle positivo e RGE, recuperação no grupo experimental (Fonseca et al., 2004).

3.8 Análises hematológicas e em lavado da cavidade peritoneal (LCP)

3.8.1 Contagem global de leucócitos

A contagem global de células do plasma e do LCP foi realizada por amostra na câmara de Neubauer, com adição da solução de Turk (ácido acético 3% e azul de metileno 1%) na diluição de 1:20.

3.8.2 Contagem diferencial

A contagem diferencial de leucócitos em amostras de plasma foi realizada a partir de lâminas de esfregaço sanguíneo, confeccionadas no dia da eutanásia e coradas com panótico rápido. Em amostras de LCP, as lâminas para contagem foram confeccionadas com o uso de uma citocentrífuga e coradas também com panótico rápido. Para a contagem diferencial,

foram contados 100 leucócitos por lâmina, e estes foram divididos em Células Mononucleares, Neutrófilos e Eosinófilos.

3.9 Análises imunológicas

3.9.1 CBA plasmático

Para a citometria de fluxo, o plasma obtido da centrifugação das amostras de sangue foi utilizado para quantificação das citocinas (IL-2, IL-4, IL-6, IL-10, IL-17, TNF- α e IFN- γ) com o uso do kit BDTM Cytometric Bead Array (CBA) - Mouse Th1/Th2/Th17 CBA Kit.

3.9.2 ELISA do LCP

Para o ensaio imunoenzimático foram utilizadas células da cavidade peritoneal dos animais. Foram analisadas as citocinas IL-4, IL-6, IL-10, fator de necrose tumoral alfa (TNF- α) e Interferon gama (IFN- γ). Em placas com 96 poços, inicialmente foi feita a sensibilização com a adição de 100 μ L/poço de solução contendo o anticorpo de captura diluído em tampão fosfato ou carbonato, responsável por reconhecer cada uma das citocinas. Em seguida, as placas foram incubadas por 18h a 4°C. Após esse período, o sobrenadante foi descartado, a placa lavada com solução de lavagem (PBS e Tween 20%) e o bloqueio dos sítios de ligações inespecíficas foi realizado adicionando 200 μ L de solução contendo PBS e albumina 1%. As placas foram incubadas por 1h em temperatura ambiente e em seguida lavadas. Foram adicionadas, para delimitação da curva padrão, as diferentes diluições da citocina recombinante padrão específica para reconhecimento de marcadores selecionados e as amostras de LCP (100 μ L/poço). Após incubação por 2 horas, foi realizada uma nova lavagem e adicionado 100 μ L/poço do anticorpo de detecção para cada uma das citocinas (anticorpo secundário biotilado), junto de 100 μ L/poço da enzima estrepto-avidina diluída em PBS e albumina 1%. Após 30 minutos a placa foi novamente lavada e adicionado 100 μ L/poço do substrato. O substrato utilizado foi uma mistura 1:1 de H₂O₂ e tetrametilbenzidina (TMB). Por fim, a reação foi bloqueada adicionando 50 μ L/poço de H₂SO₄. A leitura da absorbância foi feita no comprimento de onda de 450 nm pelo leitor de placas de ELISA.

As concentrações e diluições dos anticorpos de captura, das citocinas recombinante padrão, dos anticorpos de detecção e da enzima estrepto-avidina foram determinadas de acordo com os kits comerciais utilizados (BD Biosciences).

3.10 Análise estatística

A análise estatística utilizou o software Prism 10.2.0. Para a normalização de dados das contagens de ovos e de vermes e ensaios imunológicos, primeiramente, os outliers foram identificados utilizando-se o método de Grubbs e removidos do conjunto de dados. Em seguida, foram realizados testes para avaliar a normalidade dos dados (Skewness, Kurtosis, coeficiente de variação, valores de média, mediana e testes de Shapiro-Wilk, Kolmogorov-Smirnov, D'Agostino-Pearson e Anderson-Darling). Como as análises indicaram uma distribuição não paramétrica dos dados, foi empregado o teste de Kruskal-Wallis com pós teste de Dunn, considerando significativos os valores de $p < 0,05$.

4 RESULTADOS

4.1 Carga parasitária

4.1.1 Contagem de ovos

Na análise realizada no 54º dia, o número de ovos nas fezes dos animais infectados e que receberam AW-HRL-C apresentou redução, assim como observado nos animais infectados e tratados com PZQ (Figura 4). Apesar de não ser estatisticamente significativa, a redução de ovos no grupo AW-HRL-C foi de 43,04% em relação ao CP, sugerindo o efeito do composto na eliminação dos ovos do *S. mansoni* à partícula do tratamento alternativo proposto.

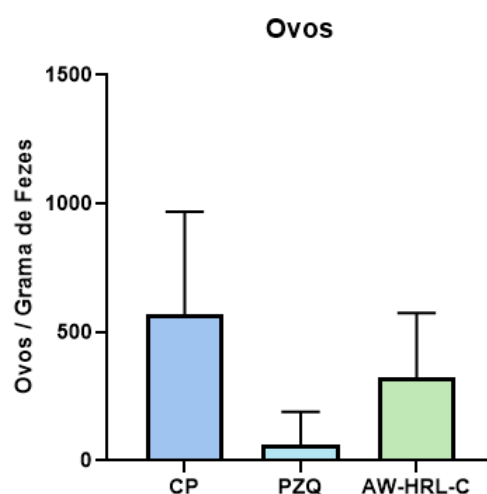


Figura 4 - Efeito dos tratamentos sobre a eliminação de ovos nas fezes

Fonte: Elaboração própria

Legenda: Número de ovos por grama de fezes (OPG) determinado pelo método de Kato-Katz ao final do período experimental. Os dados estão apresentados como média $\pm$ desvio padrão dos grupos controle positivo (CP), tratado com PZQ e tratado com AW-HRL-C.

4.1.2 Contagem de vermes

O número de vermes recuperados pela perfusão do sistema porta e no mesentério intestinal apresentou redução no número médio de vermes por animal para os tratamentos convencional e alternativo (Figura 5), em relação ao CP, corroborando para o quadro de suscetibilidade ao tratamento proposto, visto a redução de ovos. Vale ressaltar que a redução na contagem de vermes foi de 67,74% para AW-HRL-C e de 70,97% para PZQ, em relação ao CP.

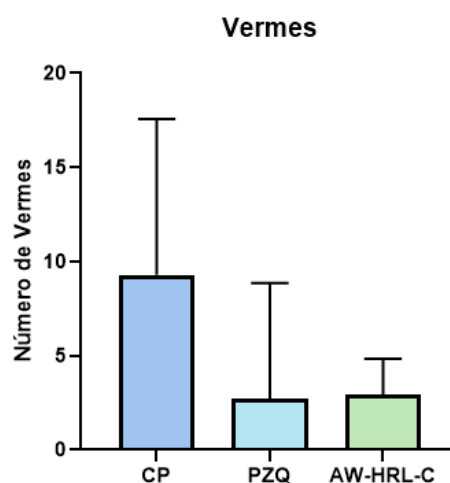


Figura 5 - Recuperação de vermes adultos após tratamentos

Fonte: Elaboração própria

Legenda: Número total de vermes adultos recuperados por perfusão do sistema porta-hepático nos grupos controle positivo (CP), tratado com Praziquantel (PZQ) e tratado com AW-HRL-C.

Diante do cálculo percentual da redução da carga parasitária, observou-se uma redução nesta carga (Tabela 1). Assim, com a diminuição tanto de vermes quanto de ovos, mesmo que não foram percentualmente equivalentes ao proporcionado pelo tratamento com PZQ, ainda representa progresso na substituição do fármaco, requerendo maiores estudos de dosagem.

Grupo	Média de Vermes por Animal	Redução da Carga Parasitária (%)
CP	9,30	-
PZQ	2,70	70,97
AW-HRL-C	3,00	67,74

Tabela 1 - Efeito dos diferentes protocolos terapêuticos sobre a carga parasitária

Fonte: Elaboração própria

Legenda: A carga parasitária é expressa a partir da média de vermes adultos recuperados por animal e pelo percentual de redução em relação ao grupo controle positivo (CP). CP: grupo infectado não tratado; PZQ: grupo infectado tratado com praziquantel (400 mg/kg); AW-HRL-C: grupo infectado tratado com α -Ag₂WO₄ ancorado com curcumina. A redução da carga parasitária (%) foi calculada em relação ao grupo CP.

4.2 Perfil leucocitário

4.2.1 Contagem global

Os dados obtidos (Figura 6) indicam que não houve diferença significativa da carga leucocitária no sangue entre os grupos analisados. Já para o LCP, houve aumento significativo de leucócitos nos grupos CP, PZQ e AW-HRL-C quando comparados ao grupo CN..

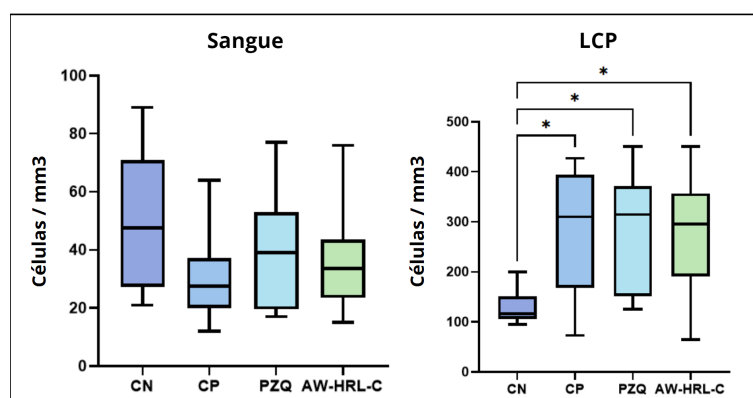


Figura 6 - Contagem global de leucócitos no sangue e no LCP

Fonte: Elaboração própria

Legenda: Quantificação global de leucócitos no plasma e no lavado da cavidade peritoneal dos grupos controle negativo (CN), controle positivo (CP), tratado com Praziquantel (PZQ) e tratado com AW-HRL-C. Os resultados são apresentados como boxplots contendo mediana, intervalo interquartil e valores mínimo e máximo. Os asteriscos indicam diferenças significativas entre os grupos (*p < 0,05), determinadas pelo teste de Kruskal-Wallis seguido do pós-teste de Dunn.

4.2.2 Contagem diferencial

A análise diferencial de leucócitos indicou que o AW-HRL-C não leva a alterações significativas no número de células mononucleares, neutrófilos e eosinófilos em amostras de plasma, em relação ao verificado para os animais infectados (CP) (Figura 7). Já a análise do LCP indicou alterações significativas no número de células analisadas, com aumento de células mononucleares e diminuição de neutrófilos e eosinófilos, em comparação aos animais infectados.

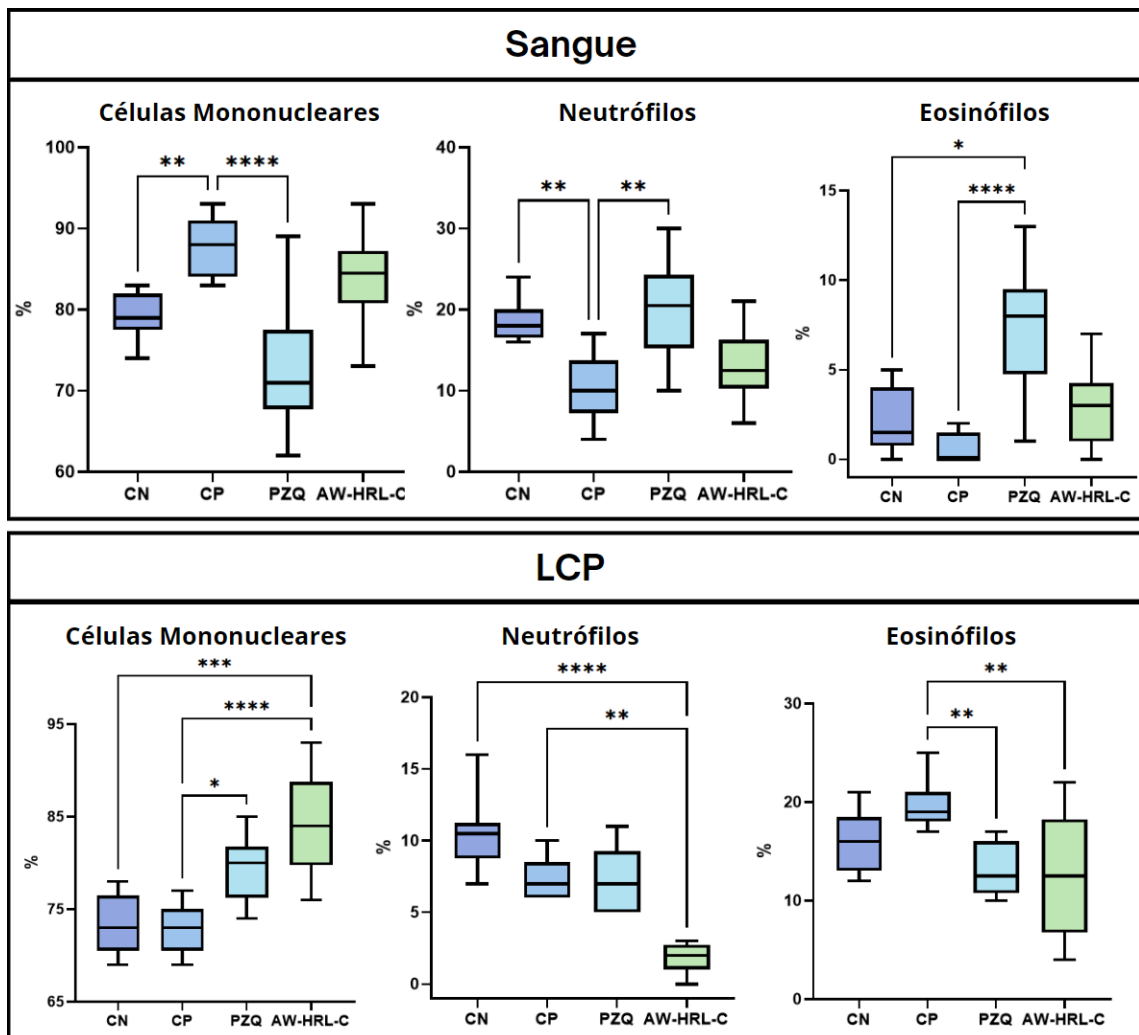


Figura 7 - Contagem diferencial de leucócitos no sangue e no LCP

Fonte: Elaboração própria

Legenda: Distribuição percentual de células mononucleares, neutrófilos e eosinófilos no plasma e no lavado da cavidade peritoneal (LCP) dos grupos CN, CP, PZQ e AW-HRL-C. Os resultados são expressos em boxplots contendo mediana, intervalo interquartil e valores mínimo e máximo. Os asteriscos representam diferenças significativas entre os grupos (* $p < 0,05$; ** $p < 0,01$; *** $p < 0,001$; **** $p < 0,0001$), determinadas pelo teste de Kruskal-Wallis com pós-teste de Dunn.

4.3 Perfil de citocinas plasmáticas (CBA)

Foram analisadas as citocinas IL-2, IL-4, IL-6, IL-10, IL-17, TNF- α e IFN- γ , entretanto, apenas a IL-10 apresentou padrão detectável no citômetro. Percebeu-se um aumento de IL-10 em relação ao CN para todos os tratamentos (Figura 8). Pela análise da figura 8 pode-se sugerir uma tendência na diminuição de IL-10 dos tratamentos comparado ao CP.

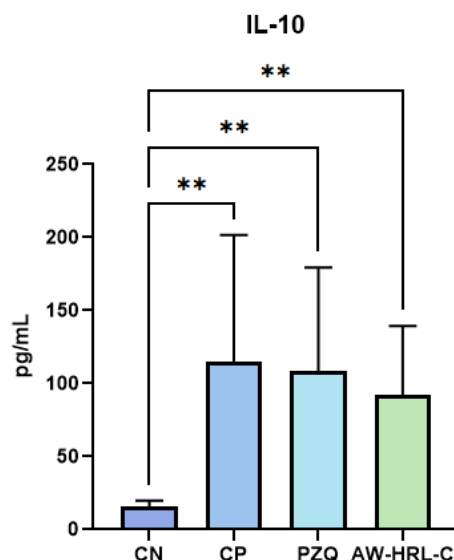


Figura 8 - Concentração plasmática de IL-10 após os tratamentos

Fonte: Elaboração própria

Legenda: Quantificação da citocina IL-10 no plasma dos grupos CN, CP, PZQ e AW-HRL-C, determinada por Cytometric Bead Array (CBA). Os resultados são apresentados como média $\pm$ desvio padrão. Os asteriscos representam diferenças estatisticamente significativas entre os grupos (** $p < 0,01$), determinadas pelo teste de Kruskal-Wallis com pós-teste de Dunn.

4.4 Perfil imunológico do microambiente peritoneal (ELISA)

A dosagem das citocinas IL-4, IL-6, IL-10, TNF- α e IFN- γ a partir do ensaio imunoenzimático (ELISA) apresentou níveis de IL-4 significativamente menores no grupo controle positivo (CP) em comparação ao controle negativo (CN) ($p < 0,05$) (Figura 9). Para TNF, IL-6, IFN e IL-10, não foram observadas diferenças significativas entre os grupos.

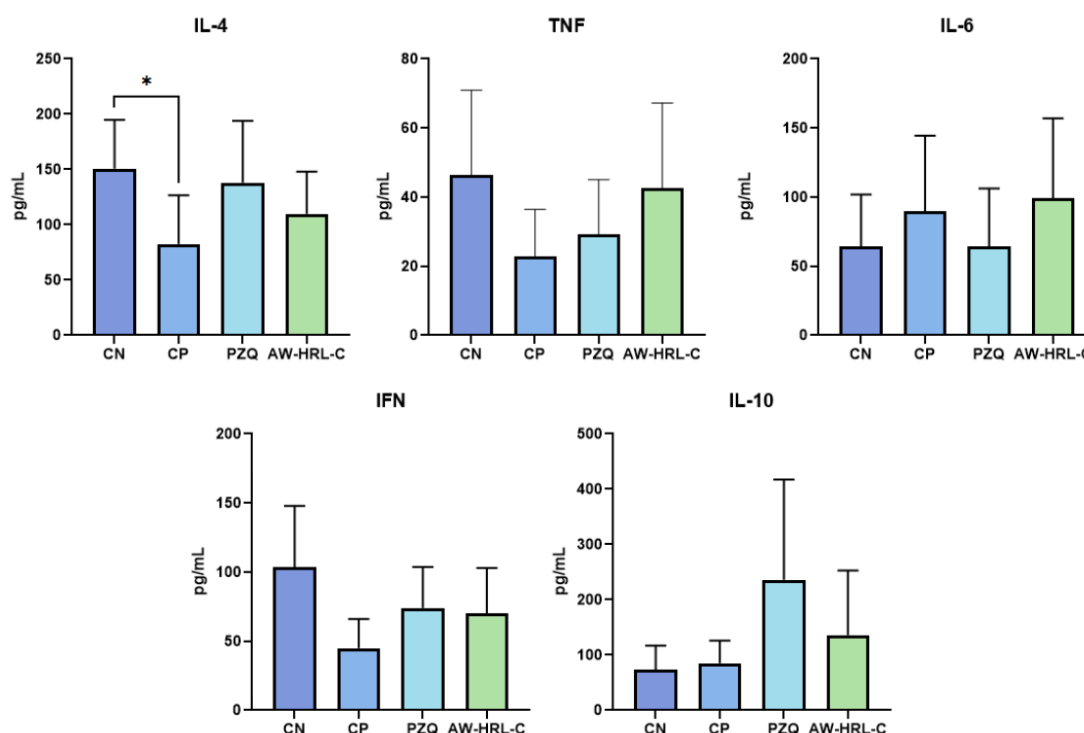


Figura 9 - Perfil de citocinas no LCP

Fonte: Elaboração própria

Legenda: Concentrações de IL-4, TNF, IL-6, IFN- γ e IL-10 no lavado da cavidade peritoneal (LCP) dos grupos CN, CP, PZQ e AW-HRL-C, determinadas por ensaio imunoenzimático (ELISA). Os asteriscos representam diferenças estatisticamente significativas entre os grupos (* $p < 0,05$), determinadas pelo teste de Kruskal-Wallis com pós-teste de Dunn.

5 DISCUSSÃO

5.1 Efeito antiparasitário do AW-HRL-C

A redução, embora não significativa, observada tanto na eliminação de ovos quanto na recuperação de vermes adultos sugere que o tratamento com AW-HRL-C exerce atividade antiparasitária sobre *Schistosoma mansoni*. Embora a relevância do AW-HRL-C como agente antiparasitário tenha sido evidenciada pela redução da carga parasitária de aproximadamente 68% na carga de vermes, sua eficácia foi similar à do PZQ (~71%). A diminuição no número de ovos do grupo AW-HRL-C (~43%) ficou aquém do efeito observado com praziquantel (PZQ, ~90%), e não alcançou significância estatística, embora sugira uma tendência benéfica. Esse padrão é compatível com estudos prévios que usam compostos alternativos. Em Mokbel et al. (2020), por exemplo, é demonstrada a atividade esquistossomicida moderada da

curcumina, reduzindo a carga parasitária entre 7 e 45%, e a deposição de ovos entre 28 e 34%, para nanopartículas de curcumina.

A ausência de significância estatística nestas variações pode ser atribuída tanto à variabilidade biológica, podendo ser reflexos também da diminuição do número de vermes recuperados, ou quanto à interferência na fecundidade dos casais adultos, uma vez que alterações no metabolismo energético, integridade tegumentar e viabilidade reprodutiva do parasito têm sido descritas para compostos metálicos e derivados naturais com propriedades oxidantes (Abdel-Hafeez et al., 2020; Ahmed et al., 2025).

5.2 Modulação sistêmica da resposta imune

A infecção por *S. mansoni* em estágios agudo e crônico provoca a liberação de antígenos pelos ovos e parasitos, o que justifica as alterações dinâmicas na resposta imune do hospedeiro. Nas fases iniciais da infecção predomina um perfil inflamatório sistêmico associado à produção de citocinas pró-inflamatórias, enquanto a deposição contínua de ovos leva à polarização progressiva para respostas regulatórias e do tipo Th2, responsáveis por limitar danos teciduais (Sombetzki et al., 2022).

De maneira geral, o tratamento com AW-HRL-C foi capaz de normalizar a contagem total de leucócitos no sangue, atingindo níveis comparáveis aos do grupo controle negativo (CN), o que sugere que a diminuição da carga de parasitos pode ter reduzido o estímulo inflamatório sistêmico. Com relação a efeitos imunológicos sistêmicos, observamos que o AW-HRL-C não promoveu alterações expressivas na distribuição diferencial de leucócitos circulantes em comparação aos animais infectados não tratados, sugerindo ausência de imunotoxicidade sistêmica evidente. Esses achados são coerentes com o papel central dos eosinófilos na resposta anti-helmíntica, uma vez que a persistência da eosinofilia nos grupos infectados indica que o uso do AW-HRL-C não aboliu esse traço característico. Além disso, a manutenção das proporções de células mononucleares, neutrófilos e eosinófilos no sangue sugere que os efeitos imunomoduladores do composto não ocorreram às custas da supressão hematológica, aspecto relevante considerando o potencial citotóxico frequentemente associado a materiais contendo prata (Fragelli et al., 2024).

Na análise das citocinas no plasma via CBA, a IL-10 foi a única citocina detectável no painel plasmático analisado. Essa citocina, na fase crônica da doença, atua como uma reguladora, exercendo papel central na parasitose ao limitar respostas inflamatórias exacerbadas e prevenir danos hepáticos decorrentes da deposição de ovos, sendo produzida

principalmente por macrófagos alternativamente ativados e células T reguladoras (Nascimento et al., 2020; Sombetzki et al., 2022).

5.3 Modulação do microambiente peritoneal

Registramos leucocitose peritoneal acentuada em todos os grupos infectados em comparação ao CN, mas com diferenças no perfil celular. A elevação na contagem global de leucócitos e a modulação da resposta imunológica com AW-HRL-C, mesmo sendo similar ao PZQ, indicam um controle da resposta inflamatória, focalizada na região peritoneal, como sugerido pela grande leucocitose observada no LCP.

A leucocitose presente nos grupos infectados confirma a intensa ativação inflamatória induzida pela infecção, enquanto o aumento relativo de células mononucleares, que atuam tanto na contenção da inflamação quanto na promoção do reparo tecidual, quando associado à redução de neutrófilos e eosinófilos sugere reorganização do infiltrado celular após o tratamento. Tal padrão sugere um deslocamento da inflamação de um estado agudo ou granulomatoso para um perfil predominantemente mononuclear e regulador para a resolução parcial do processo inflamatório (Nascimento et al., 2020).

5.4 Relação parasito-tratamento-imunomodulação

A análise conjunta dos dados sugere que a modulação imunológica promovida pelo AW-HRL-C está diretamente relacionada à redução da carga parasitária, o que confirma a estreita relação entre o parasitismo e a resposta do hospedeiro.

A menor deposição de ovos e a presença de vermes, possivelmente diminuiu a exposição do hospedeiro aos antígenos parasitários. Isso pode ter atenuado o estímulo Th2 crônico, que é caracteristicamente derivado desses ovos (Sombetzki et al., 2022).

De maneira análoga, sabe-se que interromper a infecção com PZQ reverte parcialmente o ambiente tolerogênico do hospedeiro, potencialmente melhorando a resposta protetora. Portanto, AW-HRL-C parece agir tanto por vias diretas sobre o *Schistosoma*, ao reduzir a carga parasitária, quanto de forma indireta, ao aliviar a estimulação inflamatória. Estratégias terapêuticas capazes de reduzir a carga parasitária sem desencadear respostas inflamatórias exacerbadas apresentam potencial para minimizar a progressão da doença e reduzir a morbidade associada à infecção crônica (Ahmed et al., 2025; Nafady-Hego et al., 2023).

Embora o AW-HRL-C não tenha atingido o mesmo patamar de eficácia que o PZQ na remoção de parasitos, o estudo indica que o composto contribui para o reequilíbrio imunológico e a proteção dos tecidos, o que representa uma vantagem potencial a longo prazo.

5.5 Potencial biotecnológico do AW-HRL-C

A associação entre α -Ag₂WO₄ e curcumina representa uma abordagem inovadora no contexto da esquistossomose experimental, reunindo propriedades antiparasitárias e imunomoduladoras em uma mesma formulação. Tanto a curcumina quanto partículas metálicas (prata, tungstato) já foram descritas com atividades anti-inflamatórias e antiparasitárias em outras doenças parasitárias e inflamatórias (Azam et al., 2012; Qin et al., 2014; Murray; Kagan; Bawendi, 2000; Mokbel et al., 2020; Ebrahimi et al., 2022; Liu et al., 2023; Mamta Kumawat et al., 2022). Nossos resultados corroboram com esses efeitos pois indicam uma redução na carga de parasitos aliada a um perfil imunológico mais equilibrado. Por exemplo, estudos relataram que nanopartículas de prata verdes podem reduzir lesão hepática e atividade inflamatória em esquistossomose (El-Ansary et al., 2020).

Ainda assim, para avançar na aplicação translacional do AW-HRL-C são necessários diversos passos. A elevada atividade biológica desses materiais demanda cautela quanto aos seus efeitos sobre as células do hospedeiro. Recentemente, Fragelli et al. (2024) demonstraram que diferentes morfologias de α -Ag₂WO₄ são capazes de modular mecanismos de morte celular de maneira dependente de suas características estruturais, evidenciando que pequenas alterações físico-químicas influenciam significativamente seus perfis de citotoxicidade e biocompatibilidade. Esses achados reforçam a necessidade de investigações complementares sobre segurança, farmacocinética e toxicidade antes da translação clínica do AW-HRL-C.

6 CONCLUSÃO

Este estudo demonstrou que o composto AW-HRL-C é potencialmente promissor como tratamento alternativo para a esquistossomose, apresentando eficácia comparável ao praziquantel na redução da carga parasitária de *Schistosoma mansoni*. A redução na contagem de ovos e vermes, associada à modulação positiva da resposta imunológica sugere que o AW-HRL-C pode ser vislumbrado como uma alternativa viável ao tratamento convencional.

Apesar dos resultados positivos, são necessários estudos complementares para determinar a dosagem ideal e avaliar quais estágios de vida do *S. mansoni* são mais suscetíveis ao AW-HRL-C. Ensaios adicionais para quantificação de outras imunoglobulinas e análises histológicas mais detalhadas dos tecidos afetados pela parasitose são essenciais para uma compreensão mais abrangente da eficácia do composto.

REFERÊNCIAS

ABREU, C. B. de et al. Toxicity of α -Ag₂WO₄ microcrystals to freshwater microalga *Raphidocelis subcapitata* at cellular and population levels. **Chemosphere, Oxford**, v. 288, p. 9-16, 2022.

AHMED, A. A. et al. A comparative parasitological, histopathological, and proteomic analysis of *Schistosoma mansoni* infected mice treated with ivermectin and praziquantel. **Frontiers in Veterinary Science**, Lausanne, 2025.

ASSIS, M. et al. Ag nanoparticles/ α -Ag₂WO₄ composite formed by electron beam and femtosecond irradiation as potent antifungal and antitumor agents. **Scientific Reports**, London, v. 9, art. 9927, 2019. DOI: 10.1038/s41598-019-46159-y.

AZAM, A. et al. Antimicrobial activity of metal oxide nanoparticles against Gram-positive and Gram-negative bacteria: a comparative study. **International Journal of Nanomedicine**, Auckland, v. 7, p. 6003-6009, 2012.

BERGQUIST, R.; UTZINGER, J.; KEISER, J. Controlling schistosomiasis with praziquantel: how much longer without a viable alternative? **Infectious Diseases of Poverty**, London, v. 6, art. 74, 2017. DOI: 10.1186/s40249-017-0286-2.

BISETEGN, H. et al. Hematological and biochemical changes in *Schistosoma mansoni* infected patients at Haik Primary Hospital, North-East Ethiopia: a comparative cross-sectional study. **PLoS Neglected Tropical Diseases**, San Francisco, v. 16, n. 8, e0010728, 2022.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Guia de vigilância em saúde**. 6. ed. Brasília, DF: Ministério da Saúde, 2024.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. **Vigilância da esquistossomose mansoni: diretrizes técnicas**. Brasília, DF: Ministério da Saúde, 2014.

BRASIL. Secretaria de Vigilância em Saúde. **Boletim Epidemiológico**, Brasília, DF, v. 53, n. 20, maio 2022.

BUONFRATE, D. et al. Human schistosomiasis. **The Lancet**, London, v. 405, n. 10479, p. 658-670, 2025. DOI: 10.1016/S0140-6736(24)02456-5.

CALDWELL, N. et al. Perspective on schistosomiasis drug discovery: highlights from a Schistosomiasis Drug Discovery Workshop at Wellcome Collection, London, September 2022. **ACS Infectious Diseases**, Washington, DC, v. 9, n. 5, p. 1046-1055, 2023.

CAVALCANTE, L.S. et al. Cluster coordination and photoluminescence properties of α -Ag₂WO₄ microcrystals. **Inorg Chem.** 2012 Oct 15;51(20):10675-87. doi: 10.1021/ic300948n. Epub 2012 Sep 21. PMID: 22998627.

CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION (CDC). **DPDx: schistosomiasis infection**. Atlanta: CDC, 2024. Disponível em: <https://www.cdc.gov/dpdx/schistosomiasis/index.html>. Acesso em: 9 jun. 2026.

CHÁVEZ, N. L. et al. Promising effects of silver tungstate microcrystals on fibroblast human cells and three dimensional collagen matrix models: a novel non-cytotoxic material to fight oral disease. **Colloids and Surfaces B: Biointerfaces**, Amsterdam, v. 170, p. 505-513, 2018. DOI: 10.1016/j.colsurfb.2018.06.023.

COLLEY, D. G. et al. Human schistosomiasis. **The Lancet**, London, v. 383, n. 9936, p. 2253-2264, 2014.

COSTAIN, A. H.; MACDONALD, A. S.; SMITS, H. H. Schistosome egg migration: mechanisms, pathogenesis and host immune responses. **Frontiers in Immunology**, Lausanne, v. 9, art. 3042, 2018.

DE FOGGI, C. C. et al. Tuning the morphological, optical, and antimicrobial properties of α -Ag₂WO₄ microcrystals using different solvents. **Crystal Growth & Design**, Washington, DC, v. 17, n. 12, p. 6239-6246, 2017. DOI: 10.1021/acs.cgd.7b00786.

DUNNE, D. W.; COOKE, A. A worm's eye view of the immune system: consequences for evolution of human autoimmune disease. **Nature Reviews Immunology**, London, v. 5, n. 5, p. 420-426, 2005. DOI: 10.1038/nri1601.

EASTHAM, G.; DOYLE, S. R. Praziquantel resistance in schistosomes: a brief report. **Frontiers in Parasitology**, Lausanne, 2024. DOI: 10.3389/fpara.2024.1471451.

EBRAHIMI, H. A. et al. Curcumin-loaded chitosan nanoparticle preparation and its protective effect on celecoxib-induced toxicity in rat isolated cardiomyocytes and mitochondria. **Drug Research**, Stuttgart, v. 73, n. 3, p. 125-136, 2022.

FRAGELLI, B. D. L. et al. Modulation of cell death mechanisms via α -Ag₂WO₄ morphology-dependent factors. **Journal of Photochemistry and Photobiology B: Biology**, Amsterdam, v. 257, art. 112947, 2024. DOI: 10.1016/j.jphotobiol.2024.112947.

FRANÇA, F. S. DE et al. Esquistossomose: uma epidemia de importância no Brasil. **Revista Brasileira de Análises Clínicas**, v. 52, n. 3, 2020.

GODOY, M. et al. Schistosomiasis and in vitro transdifferentiation of murine peritoneal macrophages into fibroblastic cells. **Parasitology Research**, Berlin, v. 76, p. 150-161, 1989.

HOULDER, E. L. et al. Schistosomes in the lung: immunobiology and opportunity. **Frontiers in Immunology**, Lausanne, v. 12, art. 635513, 2021. DOI: 10.3389/fimmu.2021.635513.

JELIŃSKI T., PRZYBYŁEK M., CYSEWSKI P. Natural Deep Eutectic Solvents as Agents for Improving Solubility, Stability and Delivery of Curcumin. **Pharm Res.** 2019 Jun 3;36(8):116. doi: 10.1007/s11095-019-2643-2. PMID: 31161340; PMCID: PMC6546644.

KATZ, N.; PEIXOTO, S. V. Análise crítica da estimativa do número de portadores de esquistossomose mansoni no Brasil. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, Uberaba, v. 33, n. 3, p. 303-308, 2000.

KEISER, J. Antischistosomal properties of synthetic trioxolanes. **Current Medicinal Chemistry**, Sharjah, v. 19, n. 7, p. 1003-1012, 2012.

KUMAWAT, M. et al. Double functionalized haemocompatible silver nanoparticles control cell inflammatory homeostasis. **PLoS ONE**, San Francisco, v. 17, n. 10, e0276296, 2022.

LIU, Q. et al. The differential antagonistic ability of curcumin against cytotoxicity and genotoxicity induced by distinct heavy metals. **Toxics**, Basel, v. 11, n. 3, art. 233, 2023.

MARCHANT, J. S. Progress interrogating TRPMPZQ as the target of praziquantel. **PLoS Neglected Tropical Diseases**, San Francisco, v. 18, n. 2, e0011964, 2024.

MOKBEL, K. E.-D. M. et al. In vivo assessment of the antischistosomal activity of curcumin loaded nanoparticles versus praziquantel in the treatment of *Schistosoma mansoni*. **Scientific Reports**, London, v. 10, art. 15742, 2020. DOI: 10.1038/s41598-020-72901-y.

MORAIS, E. R. et al. Effects of curcumin on the parasite *Schistosoma mansoni*: a transcriptomic approach. **Molecular and Biochemical Parasitology**, Amsterdam, v. 187, n. 2, p. 91-97, 2013. DOI: 10.1016/j.molbiopara.2012.11.006.

MURRAY, C. B.; KAGAN, C. R.; BAWENDI, M. G. Synthesis and characterization of monodisperse nanocrystals and close-packed nanocrystal assemblies. **Annual Review of Materials Science**, Palo Alto, v. 30, n. 1, p. 545-610, 2000.

NAFADY-HEGO, H. et al. Nanoparticles as potent agents for treatment of *Schistosoma* infections: a systematic review. **Therapeutic Research and Clinical Experimental**, 2023.

NASCIMENTO, M. et al. Monocyte and macrophage-mediated pathology and protective immunity during schistosomiasis. **Frontiers in Microbiology**, Lausanne, v. 11, art. 1973, 2020. DOI: 10.3389/fmicb.2020.01973.

NELSON K.M. et al. The Essential Medicinal Chemistry of Curcumin. **J Med Chem.** 2017 Mar 9;60(5):1620-1637. doi: 10.1021/acs.jmedchem.6b00975. Epub 2017 Jan 11. PMID: 28074653; PMCID: PMC5346970.

QIN, H. et al. In vitro and in vivo anti-biofilm effects of silver nanoparticles immobilized on titanium. **Biomaterials, Amsterdam**, v. 35, n. 33, p. 9114-9125, 2014.

REHMAN, M. U. et al. Curcumin and inflammatory diseases: potential therapeutic applications. **Molecules, Basel**, v. 27, n. 21, 2022.

RODRIGUES, A. S. et al. Advances in silver nanoparticles: a comprehensive review on their potential as antimicrobial agents and their mechanisms of action elucidated by proteomics. **Frontiers in Microbiology**, Lausanne, 2024. DOI: 10.3389/fmicb.2024.1440065.

SOMBETZKI, M.; REINHOLDT, C.; WINKELMANN, F.; RABES, A.; KOSLOWSKI, N.; REISINGER, E. C. A one-year unisexual *Schistosoma mansoni* infection causes pathologic organ alterations and persistent non-polarized T cell-mediated inflammation in mice. **Frontiers in Immunology**, Lausanne, v. 13, art. 1010932, 2022. DOI: 10.3389/fimmu.2022.1010932.

VALE, N. et al. Praziquantel for schistosomiasis: single-drug metabolism revisited, mode of action, and resistance. **Antimicrobial Agents and Chemotherapy**, Washington, DC, v. 61, n. 5, e02582-16, 2017.

VAZQUEZ-MUÑOZ, R.; AVALOS-BORJA, M.; CASTRO-LONGORIA, E. Ultrastructural analysis of *Candida albicans* when exposed to silver nanoparticles. **PLoS ONE**, San Francisco, v. 9, n. 10, p. 1-10, 2014.

VILLAMIZAR-MONSALVE, M. A. et al. Current drug strategies for the treatment and control of schistosomiasis. **Expert Opinion on Pharmacotherapy**, London, v. 25, n. 4, p. 409-420, 2024. DOI: 10.1080/14656566.2024.2333372.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **WHO guideline on control and elimination of human schistosomiasis**. Geneva: World Health Organization, 2022. Disponível em: <https://www.who.int/publications/i/item/9789240041608>. Acesso em: 8 jun. 2026.

WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). **Schistosomiasis**. Geneva: WHO, 2026. Disponível em: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/schistosomiasis>. Acesso em: 9 jun. 2026.